



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 15 SEP. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2 SEPT 1999
9911029

75 INPI PARIS

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Le présent imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Réserve à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

DATE DE DÉPÔT

25 Sept 1999

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

ERNEST GUTMANN-YVES PLASSERAUD S.A.
3, rue Chauveau-Lagarde
FR-75008 PARIS

n° du pouvoir permanent références du correspondant téléphone
B4266-FL 1 44 51 18 00

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

demande initiale

☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n°

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

UTILISATION DE LA NICOTINE OU DE SES DERIVES DANS UN MEDICAMENT
POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES NEUROLOGIQUES, NOTAMMENT
LA MALADIE DE PARKINSON.

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS

Forme juridique

Etablissement public.

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

3 avenue Victoria
75100 PARIS

Pays

France

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

Florence LAZARD
CPI n° 92-4029

F. Lazard

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
1/2				30 Nov 99	AMH 0 8 DEC. 1999
2/2					

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention « R.M. » (revendications modifiées).



**UTILISATION DE LA NICOTINE OU DE SES DERIVES DANS UN
MEDICAMENT POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES
NEUROLOGIQUES, NOTAMMENT LA MALADIE DE PARKINSON**

5 La présente invention porte sur l'utilisation de dérivés nicotiniques dans la fabrication de médicaments pour traiter la maladie de Parkinson et les atrophies multi-systématisées.

 La maladie de Parkinson et les maladies associées n'ont pas de définition incontestée, ce qui est lié au fait que l'on en ignore encore la
10 cause.

 Le diagnostic d'une maladie de Parkinson est réalisé par un faisceau de syndromes cliniques qui se caractérise par des signes moteurs (tremblement de repos, rigidité, hypokinésie et instabilité posturale) et des déficits de nature neuropsychologique pouvant même affecter certaines
15 fonctions cognitives.

 D'autres affections dites atrophies multisystémiques peuvent, parfois, pendant plusieurs années, évoluer cliniquement comme une maladie de Parkinson. Il s'agit en particulier de l'atrophie strio-nigrique, l'atrophie ponto-cérébelleuse, ou le syndrome de Shy-Drager.

20 Les récepteurs jouent un rôle considérable dans la maladie de Parkinson car ils sont le site d'action de la dopamine libérée par l'élément pré-synoptique.

 Les récepteurs D1 sont préférentiellement stimulés par la dopamine. Ils sont situés sur la membrane post-synoptique et ils sont
25 couplés à l'activité adénylate-cyclase. Ils sont localisés dans le striatum, le noyau accumbens, le tubercule olfactif.

 Les récepteurs D2 sont stimulés préférentiellement par certains agonistes dopaminergiques comme la bromocryptine et le pyribédil.

 Nombre d'études, tant chez l'animal que chez l'homme, ont
30 démonstré que ces troubles sont en grande partie associés à une

dégénérescence chronique des neurones dopaminergiques du système nigrostriatal. Le traitement actuellement existant, et qui reste le traitement de référence, est un traitement avec la L-DOPA le cas échéant accompagné d'agonistes des récepteurs D2, tels ceux cités ci-dessus.

5 Néanmoins, ce type de traitement présente des effets secondaires à moyen et long terme tels des dyskinésies.

L'inconvénient induit par ces effets indésirables a encouragé la recherche d'autres thérapeutiques notamment chirurgicales comme la greffe de neurones dopaminergiques (Olanow C.W. et al (1996) Trends

10 Neurosciences 19: 102-109).

L'objectif poursuivi par ce type de greffe est le développement de l'innervation dopaminergique dans le striatum qui vient remplacer celle défaillante du patient parkinsonien. Malgré tout, cette technique est particulièrement lourde, et est, comme toute greffe, dépendante de la

15 disponibilité de neurones donneurs qui sont généralement obtenus par prélèvement chez un fœtus au cours d'une interruption volontaire de grossesse. Il semblerait néanmoins que si cette greffe, quand elle est pratiquée de façon bilatérale dans le putamen, peut améliorer la bradykinésie, l'akinésie et la rigidité chez le patient parkinsonien, elle n'a

20 pas d'effets sûrs concernant la bradyphrénie et les autres fonctions cognitives. Ce type de traitement, outre les inconvénients liés à la greffe cités plus haut, ne résout pas le problème du traitement de la maladie de Parkinson et de ses différents symptômes associés notamment sur le plan neuropsychologique (J. Doyen et al., M Medecine et Science (1999), 5:

25 XIX-XXIII).

Il a par ailleurs été observé que l'incidence de la maladie de Parkinson est significativement plus faible chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Il a été suggéré que la nicotine possède la propriété d'activer les récepteurs cholinergiques nicotiques par administration aiguë et de

30 provoquer une augmentation du nombre de tels récepteurs par

administration chronique de nicotine chez l'animal (D.J.K. Balfour et al., Pharmacology and Therapeutics. (1996) 72, fasc 1: 51-81). Néanmoins, tous les essais de traitement à la nicotine réalisés ne l'ont jamais été au cours d'un traitement à long terme, sans interruption. Par long terme, on
5 entend une période supérieure à trois mois. En outre, la mise au point d'un traitement associant la nicotine ou ses dérivés, la L-DOPA et les agonistes des récepteurs D2 n'a jamais été recherchée.

La mise au point d'un médicament et plus généralement d'un traitement permettant de restaurer les fonctionnalités des récepteurs
10 dopaminergiques D1 et D2 reste un problème majeur dans le domaine des maladies neurodégénératives.

Par nicotine, on entend tant la nicotine que ses différents dérivés à partir du moment où ils sont susceptibles de se coupler aux récepteurs nicotinerghiques et d'être des agonistes de ces récepteurs. A titre
15 d'exemple, on peut citer la catioresine carboxylate de nicotine.

Les dérivés de la nicotine ont été décrits comme utilisables dans des traitements de la maladie de Parkinson. On peut citer, à ce titre, les brevets US 5,232,933 et 5,242,935. Néanmoins, dans ces brevets, la durée d'administration n'est pas donnée et les expérimentations sont
20 effectuées sur des souris ou des rats. En outre, les symptômes classiques, que ce soit les symptômes physiques ou neuro-psychologiques ne sont pas observés. Enfin, rien n'est dit sur un traitement simultané ou séparé avec la L-DOPA et les agonistes des récepteurs D2.

Une étude réalisée par A.M. Janson et al. (1994), 655: 25-32 fait
25 état de résultats suite également à un traitement chronique chez le rat. Le traitement dit à long terme est également dans ce cas-là de 14 jours, ce qui n'est pas comparable au traitement par le médicament selon l'invention.

La présente invention porte sur l'utilisation dans la fabrication d'un médicament pour administration de façon continue ou progressive de 0,2 à
30 5 mg par jour et par kilo de poids corporel chez l'homme de nicotine ou un

dérivé de celle-ci, ledit médicament étant administré de façon simultanée avec la L-DOPA à des doses au moins 30 % inférieures aux doses efficaces quand elle est administrée seule. Une dose préférée se situe entre 0,2 et 3 mg par kilo et par 24 heures.

5 De façon préférée, les doses de L-DOPA administrées simultanément avec les médicaments selon l'invention sont au moins 50 % inférieures aux doses efficaces quand elle est administrée seule.

Le traitement normal utilisé en routine pour traiter la maladie de Parkinson peut être constitué d'une administration quotidienne de 200 mg
10 par jour à 1 500 mg par jour et les doses des agonistes dopaminergiques sont tout à fait aléatoires et dépendent de chaque agoniste dopaminergique.

Compte tenu des effets secondaires de traitement de la L-DOPA à moyen terme, la diminution de la dose du L-DOPA de 30 voire de 50 ou
15 60 % par rapport à cette dose représente des avantages certains.

Le médicament selon l'invention est administré selon un protocole qui implique l'augmentation progressive de doses cumulatives de nicotine ou de ses dérivés, et ce pendant trois mois consécutifs, suivi par des doses stabilisées après trois mois. L'augmentation de la dose de nicotine pendant
20 les trois à quatre premiers mois est accompagnée d'une diminution concomitante de la dose de L-DOPA selon l'amélioration des syndromes parkinsoniens constatée.

A titre d'exemple, l'administration est de 0,2 mg par kilo par 24 heures pendant trois à quatre mois, puis 1,4 à 1,5 mg par kilo par
25 24 heures à partir du troisième ou quatrième mois, puis, en fonction de l'amélioration des symptômes et du besoin thérapeutique du patient, la dose est ajustée entre 2 et 3 mg par kilo par 24 heures.

La présente invention porte également sur une méthode de traitement des maladies neuro-dégénératives et notamment la maladie de
30 Parkinson, comprenant une administration à long terme de 0,2 à 5 mg par

jour et par kilo de poids corporel chez l'homme de nicotine ou un dérivé de celle-ci ; cette administration est administrée de façon simultanée à des doses de L-DOPA non actives lorsque cette dernière est administrée seule. Il s'agit d'un traitement à long terme, c'est-à-dire d'une durée minimale de
5 quatre mois et de préférence de six mois, ce qui permet aux symptômes physiques et neuro-psychologiques de diminuer voire de disparaître, et ce de façon stable. Les symptômes étudiés sont pour les symptômes physiques : le tremblement, la rigidité axiale, la marche, la parole. Les symptômes neuro-psychologiques sont la mémoire et l'activité sexuelle.

10 L'évaluation clinique de l'effet du médicament selon l'invention et du procédé de traitement a été réalisée en utilisant les tests neurologiques classiques UPDRS I et II. Ces tests permettent de mesurer tant les effets neuro-psychologiques que les effets physiques.

Le test UPDRS I mesure sur une échelle de 0 à 4 à l'état mental
15 compartementale ou thymique du patient, prenant comme critères notamment l'affaiblissement intellectuel, les troubles de la pensée, la dépression et la motivation / initiative.

Le test UPDRS II mesure une série de tests physiques sensitifs ou moteurs, également sur une échelle allant de 0 à 4.

20 Zéro indique un état normal et quatre indique une perturbation maximale.

Il est essentiel qu'un traitement avec les médicaments selon l'invention soit un traitement à long terme ; ainsi, les différents modes d'administration de ce médicament doivent être compatibles avec ce type
25 de traitement. En particulier, le médicament selon l'invention peut être administré par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe de type extracorporelle. Un cathéter sous-cutané permet d'administrer en permanence la dose de nicotine requise, et adaptable par un régulateur de vitesse alimenté par des piles.

30 Le médicament peut également être administré par voie orale,

dans une forme galénique comprenant également la L-DOPA et/ou les agonistes dopaminergiques.

Le médicament selon l'invention permet la multiplication, la simulation et l'augmentation de sécrétion des récepteurs nicotinergiques dans la zone niger-striatum, comme cela a été constaté par un examen PET (tomographie par émission de positions), qui permet d'obtenir une information tant sur les récepteurs D1 et D2 pré-synoptiques que sur les récepteurs post-synoptiques, en utilisant la F18-DOPA et la reclopride respectivement, selon la technique décrite dans Médecine/Sciences (1999), 15: 490-495.

L'exemple de réalisation ci-après montre les avantages inattendus du médicament selon l'invention, administré concomitamment avec la L-DOPA et du procédé de traitement de la maladie de Parkinson et de ses maladies associées.

Figures :

La figure 1 représente les doses respectives de L-DOPA, de bromocryptine et de nicotine administrées au cours du temps, exprimées en mg.

La figure 2 représente les résultats des tests UPDRS en l'absence de L-DOPA (off) ou en présence de L-DOPA (on). La dose de nicotine est indiquée par les barres blanches de l'histogramme.

Exemple 1 :

Un patient âgé de 57 ans était traité depuis 10 ans avec 600 mg par jour de L-DOPA, complétés par 30 mg par jour de bromocryptine.

Pendant une durée de six mois, des patch de nicotine ont été administrés au patient d'une part, en utilisant des doses croissantes pendant les trois premiers mois pour arriver à une dose de 102 mg par jour et, d'autre part, en combinant deux types de patch, des patch sous forme de libération retard (patch P) et des formes à libération rapide (patch R). Chaque patch P contient 21 mg de nicotine et chaque patch R contient

15 mg de nicotine. La cinétique d'administration pendant les douze premiers mois est représentée dans le tableau I ci-dessous.

Tableau I :

Mois	Patch P	Patch R	Doses R	Total doses/jour
1	21 mg de nicotine			21 mg
2	42 mg de nicotine			42 mg
3	63 mg de nicotine	2 doses	30 mg (LR) (2 x 15 mg)	93 mg
4	42 mg de nicotine	4 doses	60 mg (4 x 15 mg)	102 mg
5	42 mg de nicotine	4 doses	60 mg (4 x 15 mg)	102 mg
6	42 mg de nicotine	4 doses	60 mg (4 x 15 mg)	102 mg
7-12	42 mg de nicotine	4 doses	60 mg (4 x 15 mg)	102 mg

Globalement, la dose quotidienne est de 21 mg le premier mois pour se stabiliser à 102 mg à partir du quatrième mois décomposée en 42 mg à libération contrôlée et 60 mg à libération rapide.

Doses de L-DOPA et bromocryptine :

De façon concomitante, la L-DOPA est administrée à une dose décroissante au cours du temps ; la dose de bromocryptine, en revanche est inchangée et reste pendant toute la durée du traitement à 30 mg par jour, et ce selon le tableau II ci-dessous.

Tableau II :

MOIS	L-DOPA	Nicotine	Bromocryptine
1	600	0	30
2	600	21	30
3	600	42	30
4	600	93	30

5	400	102	30
6	300	102	30
7	200	102	30

La figure 1 représente une vue synthétique du traitement au cours du temps. L'arrêt de l'administration de nicotine au mois de mai n'a pas d'effet symptomatique.

Exemple 2 : effet des médicaments, selon l'invention et du traitement nicotine sur les manifestations cliniques de la maladie de Parkinson et des atrophies multisystématisées :

L'évaluation clinique est basée sur le test à la L-DOPA et est réalisée de la façon suivante :

Le test UPDRS utilisé est décrit ci-dessus.

Il consiste à sevrer le patient de L Dopathérapie à 0 dose entre 12 et 24 heures avant ce test.

Le lendemain, toutes les demi-heures, on mesure l'état et les changements cliniques du patient pendant son blocage (période off sans L-DOPA) puis après les changements cliniques pendant le déblocage (période "on" avec L-DOPA). Le temps est chronométré.

Ce test sert à :

- diagnostiquer une maladie de Parkinson,
- mesurer la sensibilité à la L-DOPA,
- établir le choix du traitement à suivre (greffe, stimulation électrique, traitement médical).

Ce test se fait avec les mesures UPDRS telles que décrites ci-avant :

- UPDRS moteur (Echelle d'Evaluation Unifiée Pour la Maladie de Parkinson) ;
- . UPDRS I (état mental du patient) ;
- . UPDRS II (vie quotidienne "on – off") ;
- . Autoscoring test (test fait par le malade, vérification et

constatation par le médecin des fluctuations des périodes "on – off" pendant sa journée).

Les résultats du test "off/on" du test UPDRS pendant les périodes "off/on" sont présentés dans la figure 2. Cette figure représente les valeurs respectivement en période "off" et en période "on" en présence de 30 mg de bromocryptine, et de 250 mg de L-DOPA pour le premier test "on" et 150 mg pour le test "on" après six mois de traitement. On peut observer une diminution du score des périodes "off" sauf en mai 1999 du fait de l'interruption à cette époque du traitement nicotine. En revanche, les périodes "on" font apparaître une diminution constante des mesures UPDRS. Ces mesures doivent être interprétées comme l'existence d'un effet curatif réel à long terme d'un traitement avec le médicament selon l'invention. Par ailleurs, le patient qui souffrait de troubles sexuels et de dysfonctionnement urinaire depuis deux ans a vu ces fonctions totalement rétablies après quatre mois du traitement.

De la même façon, les troubles de mémoire ont diminué ainsi que les épisodes dépressifs.

Enfin, les tableaux 3 et 4 suivants montrent respectivement l'effet du traitement sur les manifestations physiques et sur les tests UPDRS sans et avec traitement à la nicotine.

Tableau III:

Aspect	Avant traitement à la nicotine	Avec traitement à la nicotine	Sans traitement à la nicotine
Tremblement	3	1	3
Rigidité axiale	2	0	1
Marche	2	0	1
Parole	2	0	2

Tableau IV :

Test	Sans traitement à la nicotine (jour 0)	Avec traitement à la nicotine (6 mois plus tard)
UPDRS I (état mental)	10	0
UPDRS II off (activité quotidienne, ADL)	22	10
UPDRS II on (activité quotidienne, ADL)	13	6

Il apparaît clairement que le traitement abolit totalement la rigidité axiale, la marche et la parole (tableau III). Il y apparaît également que les manifestations neuro-psychologiques de la maladie de Parkinson disparaissent entièrement dans un délai de six mois à compter du début du traitement. La diminution des tests UPDRS II en période "off" et en période "on" y apparaît également clairement (tableau IV).

Ce traitement ne doit pas être interrompu et les doses doivent être entretenues toujours entre 93 mg et 160 mg par jour. Selon l'amélioration clinique de chaque patient, on pourrait diminuer ou augmenter la dose journalière de la nicotine (mais jamais diminuer au-dessous de 93 mg par jour). Nous pouvons utiliser la nicotine à vie selon l'évolution clinique et des symptômes des patients.

Exemple 3 : administration de la nicotine à des doses comprises entre 0,2 et 3 mg par jour et par kilo à l'aide d'une pompe à administration sous-cutanée :

Une pompe extracorporelle, de préférence portative est utilisée. Un cathéter sous-cutané permet d'administrer en permanence la dose de nicotine requise, et adaptable par un régulateur de vitesse alimenté par des piles.

En conclusion, si on compare les résultats obtenus avec le médicament selon l'invention, administré en synergie avec la L-DOPA à des doses sub-actives, il apparaît que, pour la première fois, on observe chez les patients un rétablissement, une diminution ou un arrêt total des

syndromes caractérisant la maladie de Parkinson et des maladies associées. Les résultats des tests UPDRS II montrent en outre un rétablissement clair des fonctions dopaminergiques et nicotinergiques permettant de présumer une stabilisation à long terme de ces
5 améliorations.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation dans la fabrication d'un médicament pour administration de façon continue ou progressive de 0,2 à 5 mg par jour et par kilo de poids corporel chez l'homme de nicotine ou un dérivé de celle-ci, ledit médicament étant administré de façon simultanée avec la L-DOPA à des doses au moins 30 % inférieures aux doses efficaces quand elle est administrée seule.

2. Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle la nicotine ou un dérivé de celle-ci est administrée avec la L-DOPA à des doses au moins 60 % inférieures aux doses efficaces quand elle est administrée seule.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle le médicament comprend en outre un agoniste dopaminergique.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 selon laquelle l'agoniste est la bromocryptine ou le pyribédil.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle le médicament est destiné au traitement des maladies neurodégénératives pendant une durée supérieure à quatre mois.

6. Utilisation selon la revendication 5 dans laquelle la maladie est la maladie de Parkinson.

7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes dans laquelle le médicament est sous forme galénique permettant une libération contrôlée du principe actif.

8. Utilisation selon la revendication 7 dans laquelle le médicament est sous forme d'un patch transdermique.

9. Utilisation selon la revendication 7 dans laquelle le médicament est sous forme liquide et administré par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe extracorporelle.

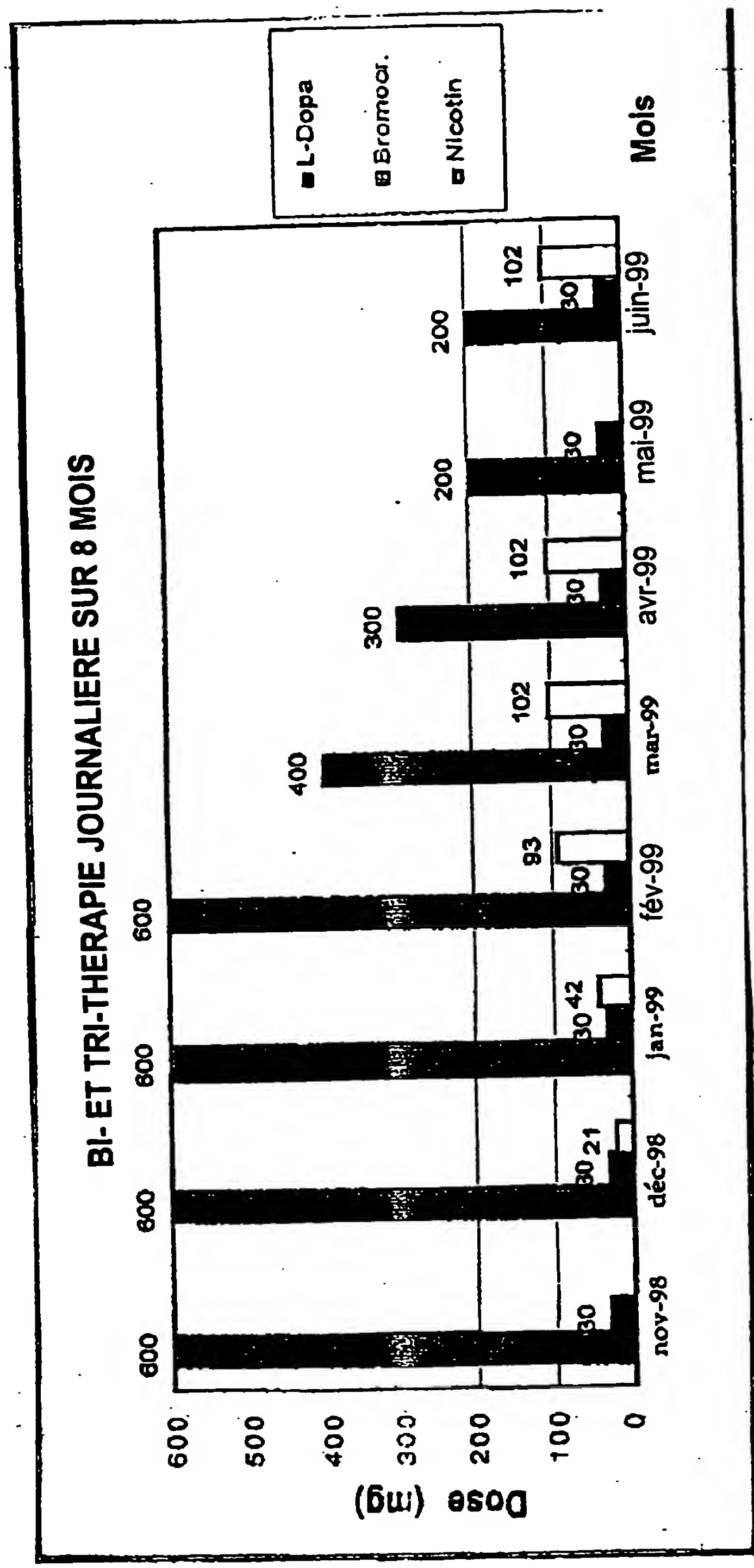


FIGURE 1

Feuille avant rectification

TEST UPDRS L-DOPA ET QUANTITE DE NICOTINE SUR 8 MOIS

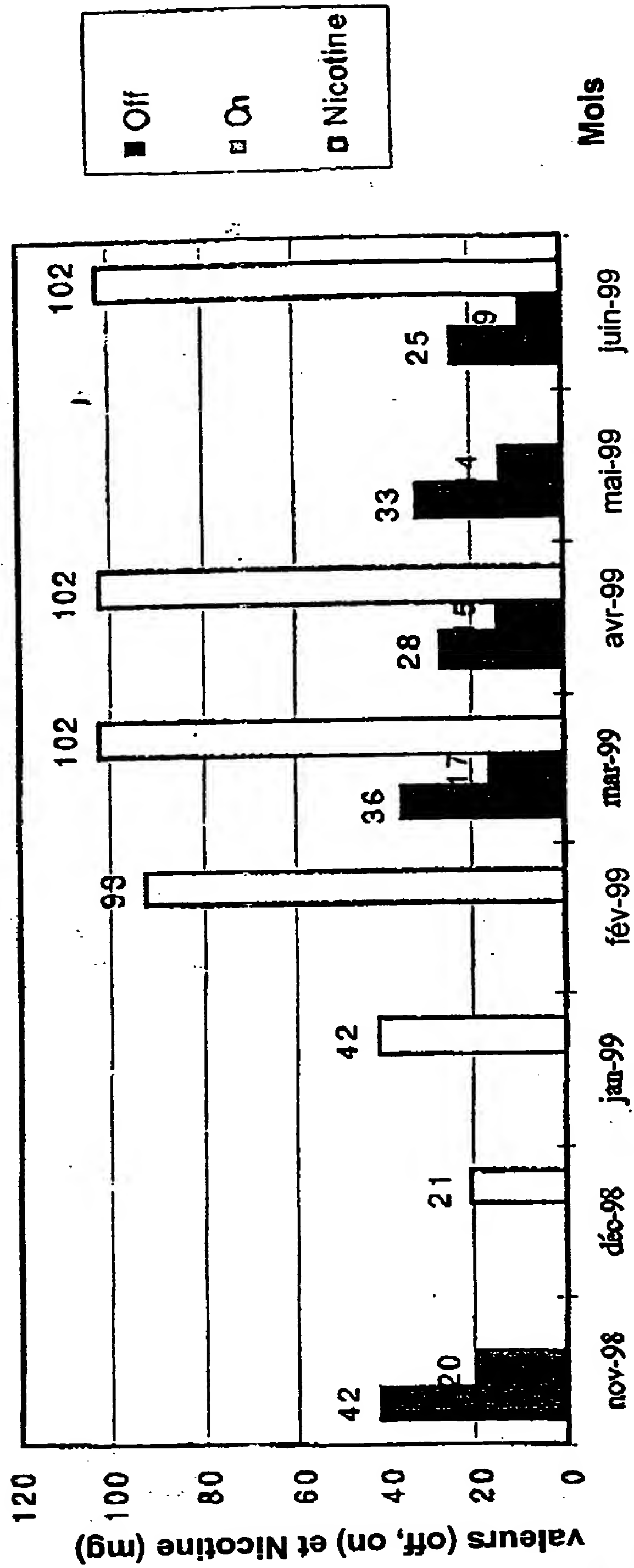


FIGURE 2

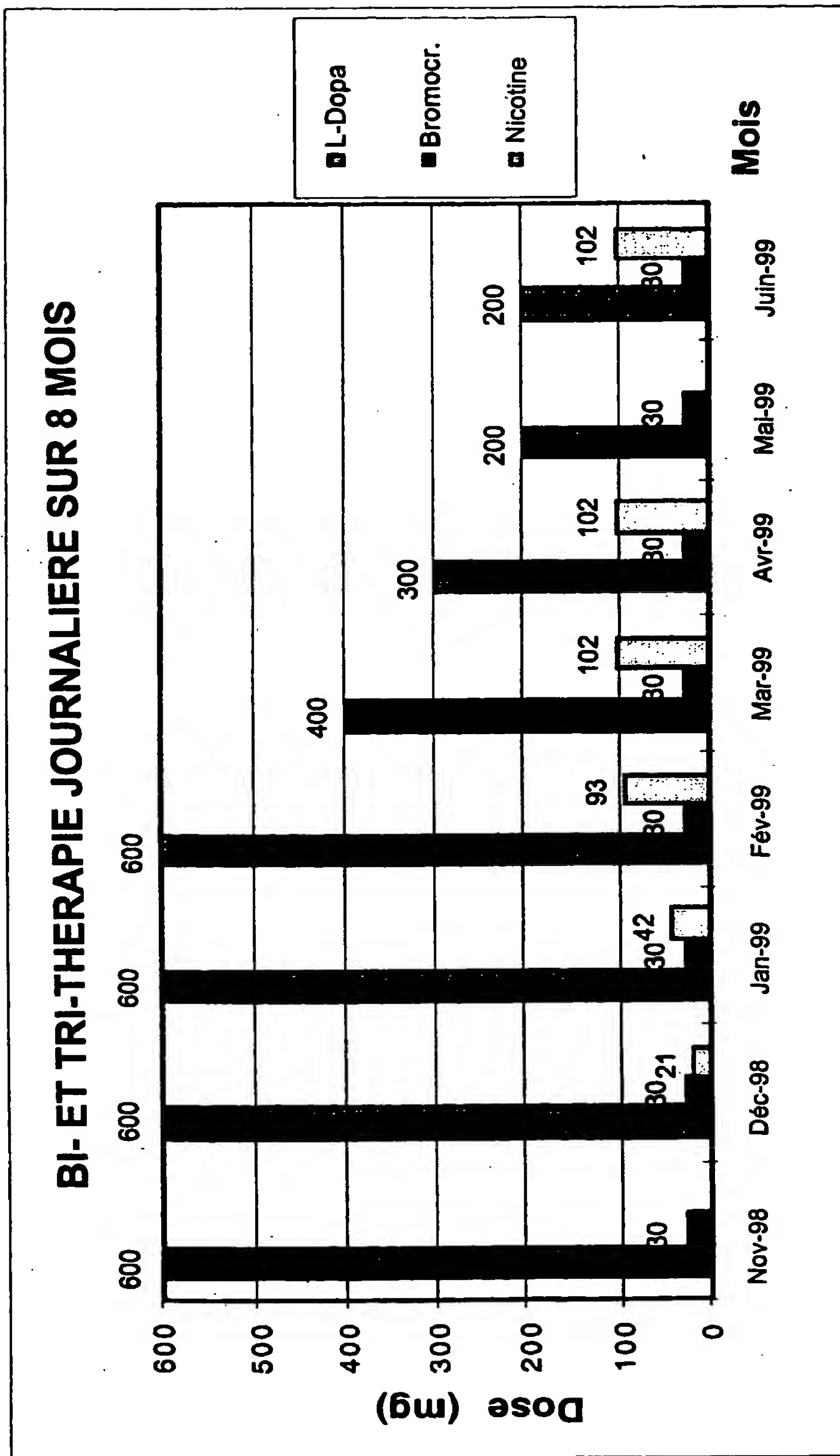


FIG. 1

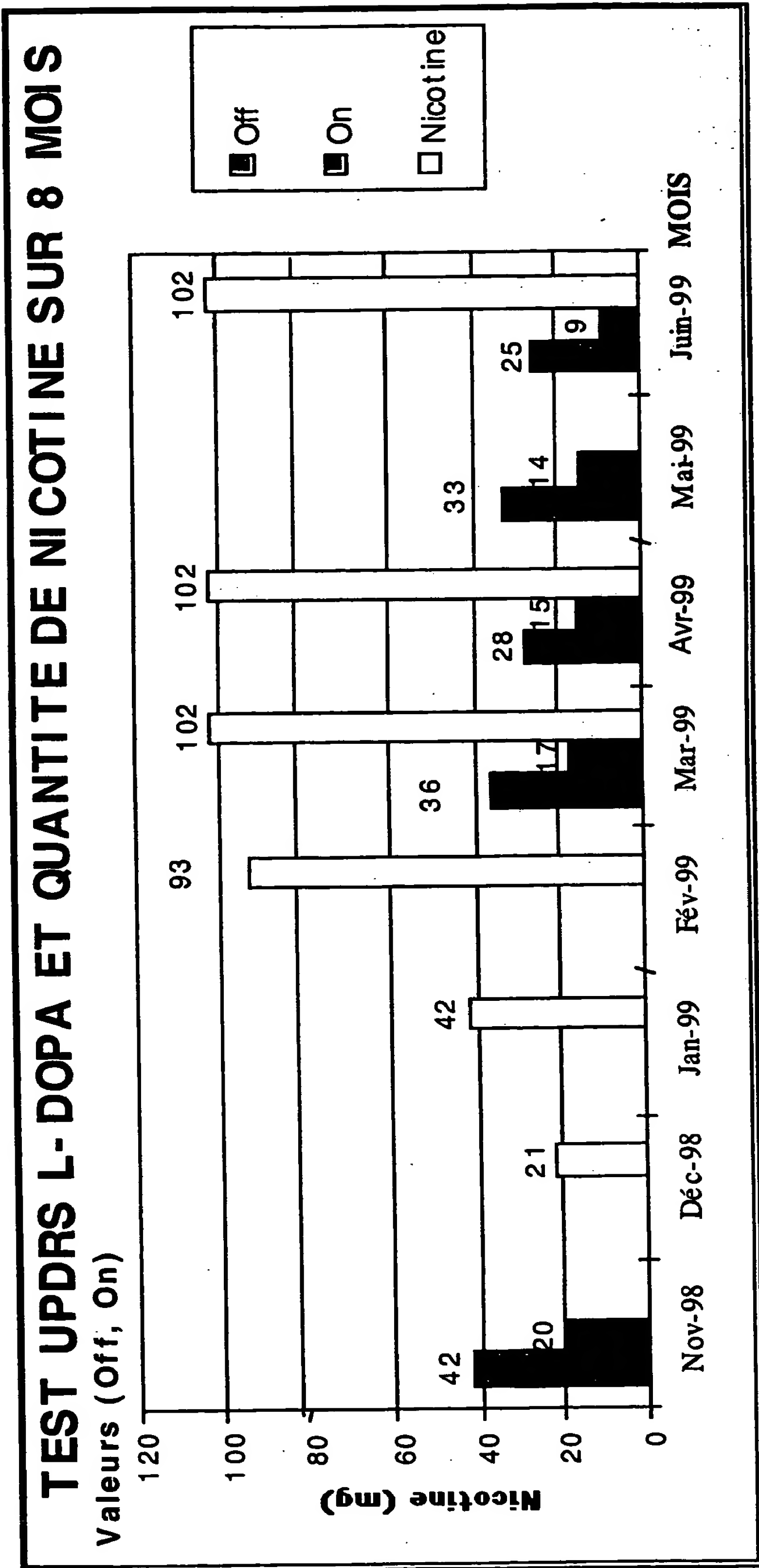


FIG. 2